Che cosa fanno le aziende farmaceutiche per la sicurezza dei farmaci

Dr. Antonio Baldassarre
Amgen Global Safety Sr. Manager

PREMESSE

- Il farmaco ha un ruolo importante nelle aspettative dei cittadini.
- Le aziende farmaceutiche devono garantirne efficacia e sicurezza.
- La farmacovigilanza spontanea contribuisce ad individuare effetti collaterali non riscontrati in fase sperimentale.

Risk Management Plans: Regulatory Milestones

March 2003 | **Nov 2004** | **Mar 2005** | **Nov 2005** | **Mar 2007**

FDA issues draft guidance documents on:

a. Premarketing Risk Assessment

b. Risk Minimization Action Plans

c. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment

ICH issues Guideline E2E "Pharmacovigilance Planning"

Final guidance documents released

EMEA/CHMP issues a guideline on Risk Management Systems (Volume 9, Chapter 1.3)

Final guidance documents released

DEFINIZIONE

Risk Management

=

Risk Assessment

+

Risk Minimization

RM… Paradigm (volume 9)

Il Risk Management è un nuovo modo per formalizzare le attività di farmacovigilanza, quindi per aumentare la qualità. Tuttavia nè i rischi collegati all'uso dei farmaci nè le attività usate per gestirli sono cambiate.

RISK MANAGEMENT PLAN (RMP)

Nel 2005 la nuova normativa comunitaria ha introdotto l'obbligatorietà per i prodotti farmaceutici, di presentare un piano di risk management nella fase di sottomissione dei dati per la richiesta di autorizzazione in commercio

Necessità di una struttura di valutazione del rapporto beneficio rischio integrata nel processo autorizzativo del farmaco

Trasparenza e organizzazione dei dati

IL RMP inizia con un Piano di Farmacovigilanza

Scopo

Valutazione focalizzata del rischio per riempire i “gaps” di conoscenza

- Ricerca dei rischi potenziali (effetto di classe)

- Follow-up degli eventi osservati

- Caratterizzare le conseguenze che sono multifattoriali

Metodo

Integrazione ed acquisizione dei dati INCREMENTALI con inizio nella fase di sviluppo e sistemizzazione degli obblighi postmarketing

L’integrazione continua di tutti i dati disponibili richiede l’inizio alla fase 1.

VALORE DEI DATI

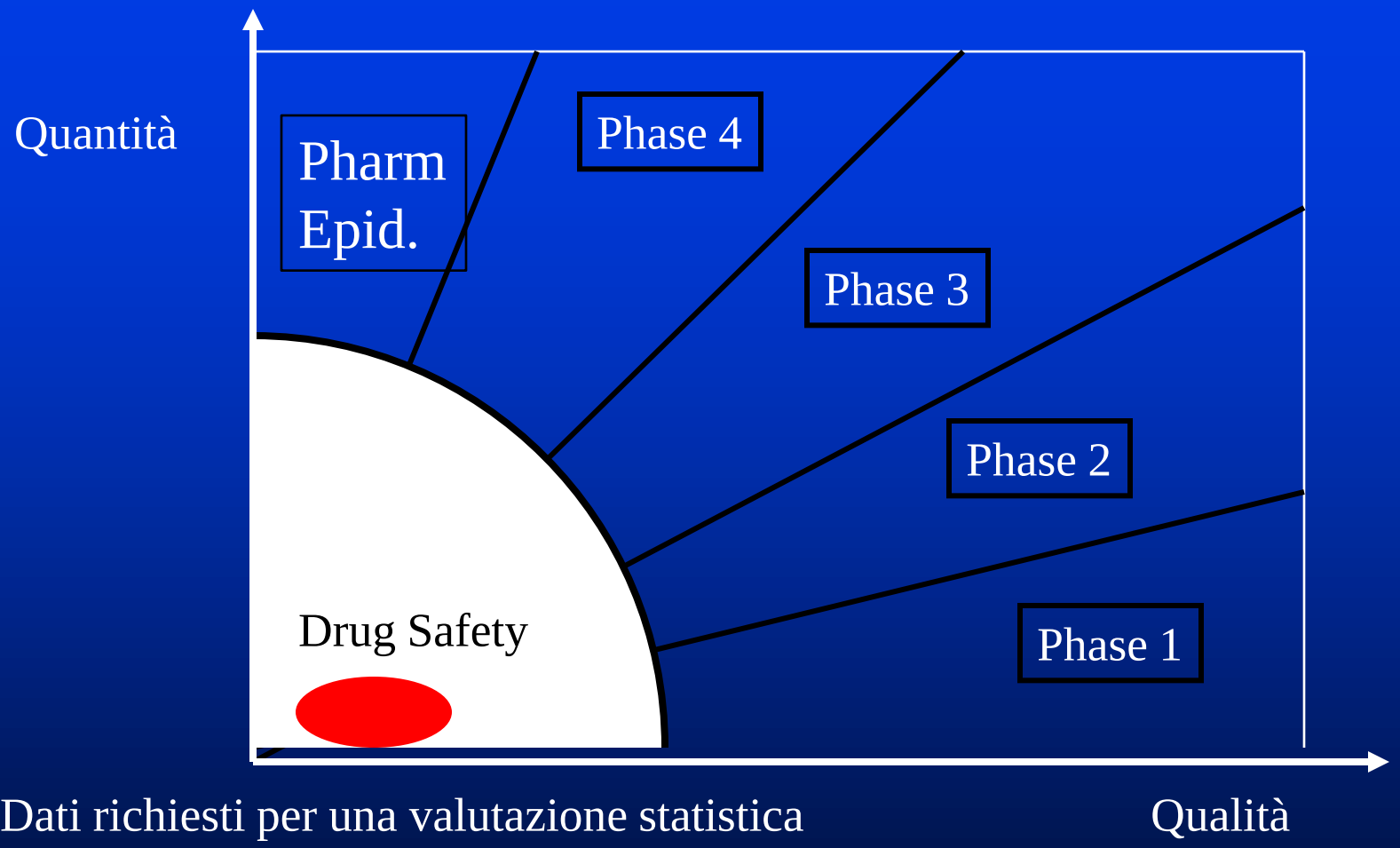
Il profilo di sicurezza di un prodotto è insito nel prodotto stesso e non può essere cambiato

Gli strumenti disponibili per la raccolta dei dati per la valutazione del rischio sono conosciuti

Nella valutazione del rischio il valore della fonte dei dati per la valutazione di specifiche categorie di rischio deve essere considerato in funzione del rispettivo potere predittivo

Eventi molto rari sfidano sempre gli studi sistematici

Caratteristiche delle fonti dei dati



I software per l'individuazione dei segnali devono sempre scontrarsi con il dilemma del rapporto qualità/quantità nella valutazione statistica sulla sicurezza del farmaco

RMP nella fase di sviluppo

- Valutazione continua dei dati per classificare i rischi del prodotto
- Valutazione continua del piano di sviluppo sul come raccogliere i dati rilevanti di sicurezza. Programma di RM durante la fase di sviluppo
- I rischi identificati guidano lo sviluppo del Data Core Safety Information
- Il DCSI guida l'implementazione delle informazioni nei protocolli, consensi informati, Investigator's brochures
- Valutazione dei cambiamenti delle informazioni di sicurezza per comunicazioni ad hoc e aggiornamento/emendamento dei documenti
- Continua rivalutazione del piano per determinare se gli obiettivi strategici possono essere ancora raggiunti sulla base dell'evolversi del profilo di rischio.
- RMP e DCSI come processi pionieri e precursori, nella generazione del Core Data Sheet.
- Collegamento ai dati a giustificazione della documentazione

RMP nella fase di Filing

- Aggiornamento del RMP nella fase pre autorizzativa includendo lo scientific advice.
- Invio di tutti i documenti di safety (draft SMPC, RMP, ecc)
- Gestione del rischio vs gestione dell’ansia per correlare il rischio potenziale o ipotetico con il livello di evidenza
- Integrazioni degli obblighi da fase PM nel RMP post approvazione valutando l’attendibilità del mandato su specifici rischi

RMP dopo il filing

- mantenimento RMP (non variazioni di tipo 2 per aggiornamenti del RMP ma per cambiamenti del profilo di sicurezza)
- Bilanciare il RMP con gli stampati
- Integrazione della molteplicità delle fonti di dati,
- Chiarimento degli esiti in ulteriori ricerche
- Valore dei “semplici” studi osservazionali
- Influenza dell’epidemiologia nella generazione dei nuovi rischi e difesa contro le nuove ipotesi
- RMP e strategia regolatoria per mantenere un ottimo rapporto b/r

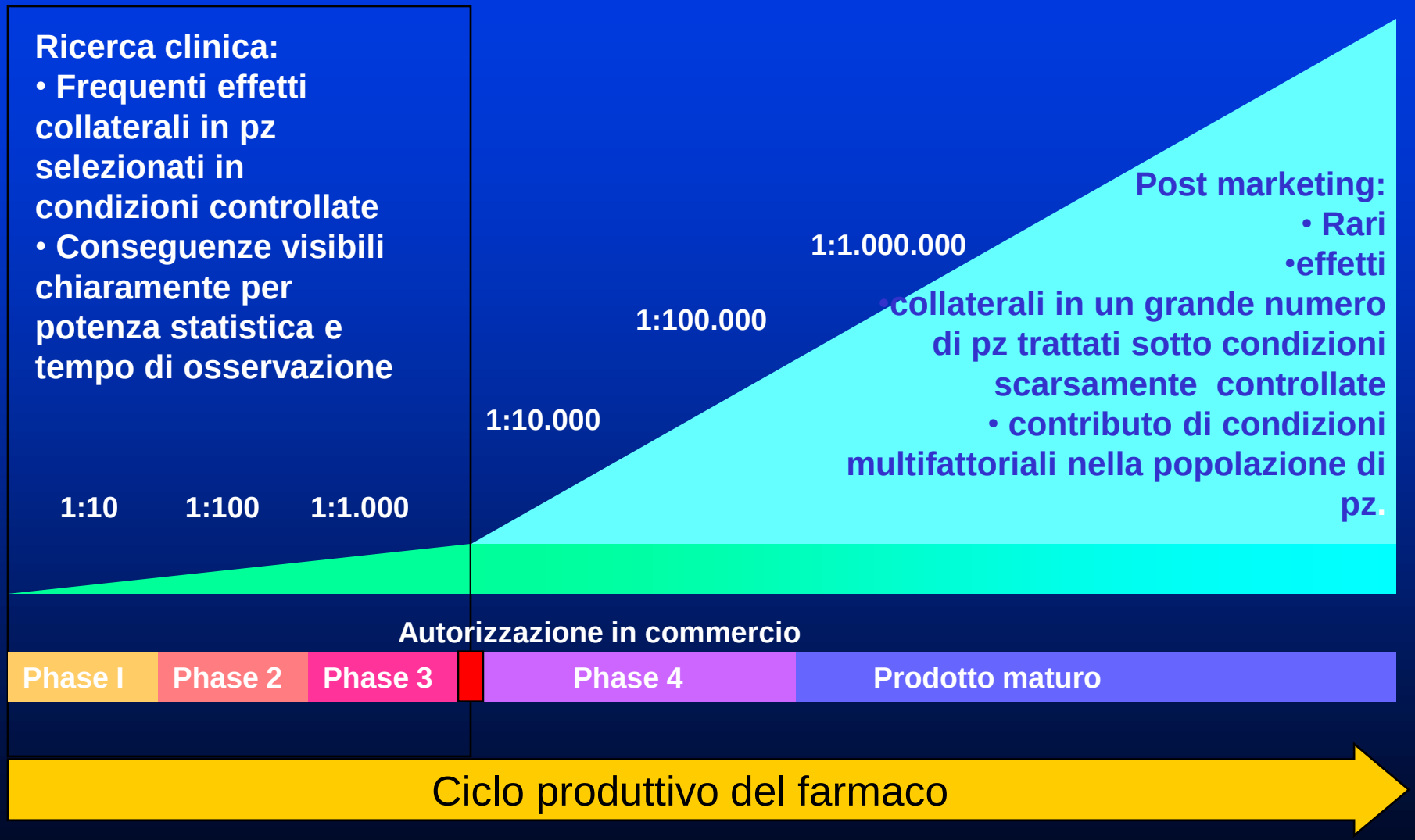
Categorie di rischio

- Conosciuto – la correlazione farmaco/evento è ragionevolmente sospetta sulla base di evidenze statistiche o di dati correlati distinti
  raccolta continua per caratterizzare meglio il rischio allo scopo di monitorare il rapporto rischio/beneficio
- Contributorio – sottogruppo di rischi conosciuti, il consumo di farmaci e associato statisticamente a esiti avversi. es: cancro, IM
  Distinguere e caratterizzare l'influenza del farmaco tra i diversi fattori
- Potenziale – [segnale] dato disponibile ma inconclusivo e al di sotto della soglia del ragionevole sospetto.
  Seguire gli sviluppi che potrebbero condurre al raggiungimento della soglia.
- Ipotetico – Il farmaco può essere sospettato di avere un ruolo dovuto a considerazionid di tipo teorico con livelli variabili di probabilità
  Pianificare ricerche di informazioni per supportare l'ipotesi
- Non rischio – dati che non sono correlati a rischi farmaco-correlati
  Concetti da seguire per eventuali segnali di correlazione al farmaco

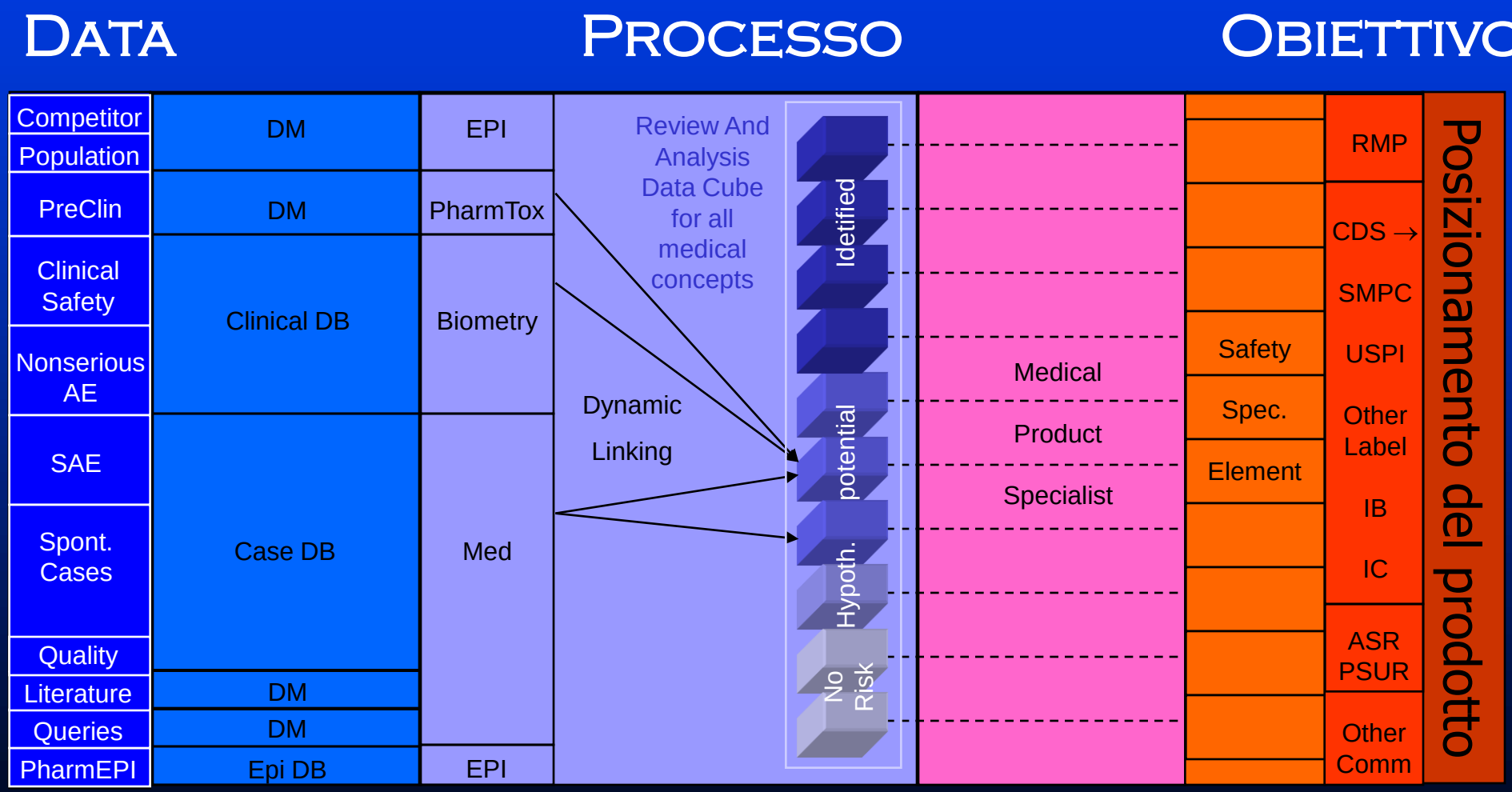
VALUTAZIONE DEL RISCHIO

1. **Causalità Sì/No**
   è una proprietà del prodotto?
2. **Frequenza / Gravità**
   Quanto spesso lo vediamo in una data popolazione?
3. **Variabili**
   Quali sono le variabili del rischio (comorbidità, altri farmaci concomitanti)?
4. **Impatto**
   Come impatta il rischio sul trattamento o il benessere?
5. **Valutazione R/B e risk mitigation**
   Come e dove il prodotto si posiziona meglio?

Potenza del riconoscimento del rischio



Processo di integrazione dei dati



Processo di integrazione dei dati

1. **Il continuo,focalizzato e orientato tracking dei dati fornisce uno strumento tangibile di valutazione e mitigazione del rischio.**
2. **Valutazione proattiva del rischio invece di indagini ad hoc post valutazione degli PSURs o in risposta a quesiti**
3. **Supervisione di tutti gli aspetti di raccolta del dato che l'azienda possiede – dalla preclinica alla fase IV**
4. **L'approccio sistematico semplifica la descrizione di un sistema di FV.**

Risk Mitigation

Come rendere fruibile il profilo di rischio al prescrittore e al paziente

Attività routinarie di labelling

Comunicazioni ad hoc (Dear Doctor Letter, Training)

Prescrizioni in associazione a test di laboratorio

Ritiro dal mercato

I farmaci sono sicuri nel mercato se indirizzati ai pazienti giusti attraverso una strategia coordinata di marketing e safety, dove l'aspettativa economica è in linea con quello che permette il profilo di rischio del farmaco.

Un buon processo decisionale nel ciclo di vita di un farmaco deve essere l'obiettivo di una FV strategica che implementi il rapporto rischio/beneficio conosciuto

RISCHI del Risk Management

Creazione di dati confondenti che semineranno pregiudizi, in un ambiente fortemente emotivo

Focalizzare l‘attenzione sui rischi pianificati e ignorare gli eventi inattesi

Il cambiamento della pratica clinica e la distribuzione sul mercato posso inficiare i risultati del metodo osservazionale

Le ipotesi di FV spesso non possono essere sistematicamente testate perchè si fondano sull’osservazione di eventi sporadici

Sforzarsi per una prova scientifica dove il ragionevole sospetto e la percezione del rischio sono fattori importanti di valutazione

No bacchette magiche ma sforzi continui e sistematici

CICLO DI GESTIONE DEL RISCHIO